Experimentelle Untersuchungen über Vorkommen und serologisches Verhalten verschiedener menschlicher Antigammaglobuline bei Patienten mit chirurgischen Erkrankungen

INAUGURAL-DISSERTATION

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Hubertus Pogorzelski

aus Lyck/Ostpr.

Würzburg 1970

Experimentelle Untersuchungen über Vorkommen und serologisches Verhalten verschiedener menschlicher Antigammaglobuline bei Patienten mit chirurgischen Erkrankungen

INAUGURAL-DISSERTATION

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Hubertus Pogorzelski

aus Lyck/Ostpr.

Würzburg 1970

Referent : Priv. Doz. Dr. med. D. Wiebecke

Korreferent: Professor Dr. med. E. Kern

Tag der Promotion :

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung und Aufgabenstellung	1
B. Theoretische Grundlagen	2
1. Die Struktur des Ig G-Moleküls	2
2. Die Gammaglobulin-Faktoren des Menschen und ihre korrespondierenden Antiglobuline	5
3. Die Entstehung von Antigammaglobulinen beim Menschen	10
4. Der Haemagglutinationshemmtest	11
C. Material	13
D. Methodik	14
E. Ergebnisse	16
F. Diskussion	21
G. Zusammenfassung	27
H. Literatur	I - V

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543527_0112

A
EINLEITUNG UND AUFGABENSTELLUNG

Wie GRUBB und LAURELL (13) mit der Entdeckung des Faktors Gm(a) 1956 erstmalig zeigen konnten, weisen bestimmte Gammaglobuline des Menschen gruppenspezifische, hereditäre Prägungen auf. Chemisch gesehen handelt es sich dabei um das Vorhandensein bzw. Fehlen ganz bestimmter Aminosäuresequenzen auf den H- bzw. L-Ketten der Gammaglobulin-Moleküle. Da diese Aminosäuresequenzen zumindest teilweise isoantigenen Charakter besitzen, verursachen sie unter bestimmten Bedingungen die Bildung korrespondierender Antikörper, welche als "spezifische Antigammaglobuline" bezeichnet werden. Ihnen stehen die häufig als "unspezifisch" deklarierten "Antiantikörper" und die "Papainagglutinatoren" gegenüber.

Bei ersteren handelt es sich um Antigammaglobuline, welche nur mit ganz bestimmten Antigen-Antikörper-Komplexen reagieren, während die letzteren gegen proteolytische Spaltprodukte des menschlichen Gammaglobulins gerichtet sind.

Weitere Einzelheiten können dem theoretischen Teil dieser Arbeit entnommen werden.

Über die Frequenzen von Antigammaglobulinen bei Patienten mit verschiedenen internistischen Erkrankungen und bei Gesunden liegen bereits mehrere Publikationen vor. (12, 15, 23, 28, 35, 38, 47 - 3, 10, 16, 17, 18, 19, 26, 30, 36, 50). Bekannt ist außerdem eine Untersuchung über Antigammaglobuline bei Patienten mit malignen Tumoren von GABAY et al. (9).

Diese Arbeit befaßt sich mit dem Vorkommen und dem serologischen Verhalten von Antigammaglobulinen bei Patienten mit chirurgischen Erkrankungen.

Im Einzelnen sollte untersucht werden, in welchen Frequenzen diese Antikörper bei den genannten Patienten vorkommen und durch welche besonderen Eigenschaften sie sich auszeichnen. Mit unseren Untersuchungen wollten wir dazu beitragen, die grundlegenden Informationen auf dem Gebiet der menschlichen Serumgruppen zu erweitern.

B
THEORETISCHE GRUNDLAGEN

1. Die Struktur des Ig G-Moleküls

Das Gammaglobulin-Molekül besteht aus 2 leichten (L-) und 2 schweren (H-) Polypeptid-Ketten.

Die beiden H-Ketten sind durch eine Disulfidbrücke miteinander verbunden. Die jeweiligen Fd-Teile der H-Ketten (der Fd-Teil ist der Teil der H-Kette, der bei der Spaltung des Moleküls mit Papain zusammen mit der L-Kette das Fab-Fragment darstellt) sind mit den L-Ketten ebenfalls durch eine Disulfidbrücke verbunden. Diese drei Disulfidbrücken sind der Angriffspunkt, an dem die Ketten durch Reduktion getrennt werden können.

Man erhält beim Abbau des Moleküls verschiedene Fragmente, die sich nach Art des Abbaus aus verschiedenen Anteilen der L- und H-Ketten zusammensetzen (siehe Schema nach OVARY, Abb. 1) (22).

Abb. 1: Schema des Ig G-Moleküls nach Ovary

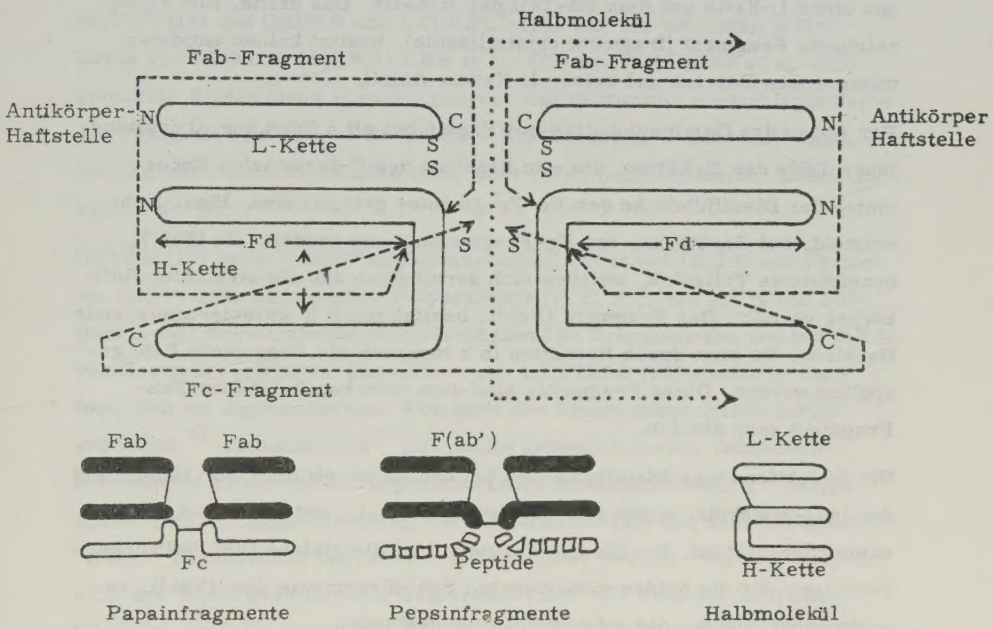


Abbildung 1

Die Spezifität eines Antikörpers beruht auf dem Besitz bestimmter Bezirke, die als Antideterminanten bezeichnet werden und die gleichsam spiegelbildlich nach der Konfiguration der Determinante des Antigens geformt sind. Der Bereich der antideterminierenden Gruppe ist im Vergleich zur Größe des Immunglobulin-Moleküls klein. Das Ig G-Molekül besitzt 2 Antideterminanten (Antikörperhaftstellen), es ist bivalent.

Mit Hilfe von Papain wird das Molekül in 3 Fragmente geteilt, von denen nämlich die sogenannten Fab-Fragmente (fragment antibody), identisch sind. Sie tragen einen antideterminierenden Bezirk und bestehen jeweils aus einer L-Kette und dem Fd-Teil der H-Kette. Das dritte, mit Fc bezeichnete Fragment (fragment cristallizable), besitzt keinen antideterminierenden Bereich und keinen L-Ketten-Anteil.

Der Abbau des Gammaglobulins mit Pepsin bei pH 5 führt zur Abspaltung jener Teile der H-Ketten, die - in Richtung des C-terminalen Endes - hinter der Disulfidbrücke des Fc-Fragmentes gelegen sind. Hierdurch entsteht, bei Zerstörung des Fc-Fragmentes, ein großes, als $(Fab')_2$ bezeichnetes Teilstück, welches sich serologisch wie ein bivalenter Antikörper verhält. Das Fragment $(Fab')_2$ besitzt somit 2 antideterminierende Bereiche. Es kann durch Reduktion in 2 monovalente Fragmente Fab' gespalten werden. Diese Fragmente sind dem oben beschriebenen Fab-Fragment sehr ähnlich.

Die Reduktion einer Disulfidbindung bei neutralem pH führt zur Halbierung des Ig G-Moleküls, wobei jede Hälfte aus einer L- und einer H-Kette zusammengesetzt ist. Bei diesem Vorgang wird die gleiche Disulfidbrücke reduziert, die die beiden monovalenten Fab'-Fragmente zum $(Fab')_2$ zusammenhält und die die schweren Ketten verbindet.

Die proteolytische Spaltung von Gammaglobulin kann nicht nur in vitro künstlich hervorgerufen werden, sondern ähnliches geht wahrscheinlich auch in aufbewahrten Seren bzw. Plasmen vor. Man nimmt an, daß Plasmin dafür verantwortlich ist (7, 27, 39).

Die Erkenntnisse über die Struktur des Gammaglobulin-Moleküls ermöglichen einen genauen Einblick in die Antikörperfunktion und in den antideterminierenden Bereich:

Die nach Papainspaltung auftretenden Fab-Fragmente verhalten sich wie monovalente Antikörper. Das nach Pepsinspaltung auftretende $(Fab')_2$-Fragment wirkt wie der komplette bivalente Antikörper, und die nach Reduktion anfallenden Fab'-Fragmente reagieren wiederum wie monovalente Antikörper und sind in dieser Hinsicht den Fab-Fragmenten sehr ähnlich.

2. Die Gammaglobulin-Faktoren des Menschen und ihre korrespondierenden Antiglobuline

Der Entdeckung der Gammaglobulin-Faktoren des Menschen durch GRUBB (12) und GRUBB und LAURELL (13) war die von ihnen selbst, sowie von PROKOP (24) WALLER et al. (48) und MILGROM et al. (20) gemachte Beobachtung vorausgegangen, daß bestimmte menschliche Seren die Fähigkeit besitzen, O Rh-positive Erythrocyten, welche mit einem inkompletten Anti-Rh beladen sind, über ihren Supplementtiter hinaus zu agglutinieren.

GRUBB (12) hatte solche "agglutinierenden" Seren bei 15,7 % von Patienten mit Primär chronischer Polyarthritis (P. C. P.), bei 4,5 % von Patienten mit verschiedenen nichtrheumatischen Erkrankungen und bei 0,3 % von Gesunden gefunden. Zusammen mit LAURELL (13) stellte er dann fest, daß die agglutinierende Fähigkeit der Rheumatiker-Seren durch gepooltes [1] menschliches γ-Globulin gehemmt wurde. Denselben hemmenden Effekt auf die agglutinierenden Rheumatikerseren - welche später gemäß einem Vorschlag von STEINBERG (45) mit dem Kunstnamen "Raggs" (Rheumatoid agglutinators) bezeichnet wurden - wiesen auch ca. 60 % der Seren gesunder Normalpersonen auf. GRUBB und LAURELL folgerten, daß die hemmende Eigenschaft dieser Seren in ihrer Gammaglobulinfraktion anzutreffen sein mußte. Durch Familienuntersuchungen gelang ihnen der Nachweis, daß diese Eigenschaft genetisch determiniert ist,und so postulierten sie die Existenz eines neuen erblichen Serumgruppen-Systems, dem sie die Bezeichnung Gm-System (Gm steht für Gammaglobulin) gaben. Den hemmenden Faktor nannten sie Gm(a). Sein Vorhandensein wurde mit Gm (a+), sein Fehlen mit Gm (a-) symbolisiert. Die spezifisch hemm-

---

1) Die Bezeichnung "gepoolt" rührt daher, daß dieses Gammaglobulin nicht aus dem Plasma eines einzelnen Spenders ausgefällt wird, sondern aus einem etwa 600 l umfassenden "Pool", der durch Zusammengießen des Plasma von 2500 - 3000 Blutkonserven entsteht.

baren agglutinierenden Rheumatikerseren erhielten die Bezeichnung: Anti-Gm (a).

Die agglutinierenden Seren der Patienten mit nicht-rheumatischen Erkrankungen und das eine Serum, das GRUBB bei einem Gesunden gefunden hatte, unterschieden sich in serologischer Hinsicht von den Raggs hauptsächlich darin, daß sie weder durch Normalseren noch durch gepooltes Gammaglobulin gehemmt wurden. GRUBB nannte sie "non rheumatoid arthritic type agglutinating sera". (12)

MILGROM et al. (20) entdeckten um die gleiche Zeit ähnliche Seren. Im Gegensatz zu den Anti-Gm(a) reagierten sie nicht mit nativem menschlichen Gammaglobulin, sondern nur mit immunologisch denaturiertem [1]. Sie wurden Antiantikörper genannt. ANDRESEN (2) hat den Begriff Antiantikörper später weiter differenziert. Heute werden deshalb die Antiantikörper in einen MILGROM- und einen ANDRESEN-Typ eingeteilt. 1957 fand GRUBB bei einem Gesunden einen "Agglutinator", der sich durch gepooltes Gammaglobulin hemmen ließ (14). Spezifitätsuntersuchungen wurden offenbar nicht durchgeführt. 1960 entdeckten ROPARTZ et. al. (29) bei gesunden Blutspendern 2 solche Seren, die sie später als Anti-Gm(a) und Anti-Gm (x) identifizierten. Für solche, von Gesunden stammenden spezifischen Antigammaglobuline schlugen die Autoren den Kunstnamen "SNagg" (Sérum Normal agglutinant) vor.

1960 entdeckten ROPARTZ et al. (31) einen neuen erblichen Gammaglobulin-Faktor, welcher sich in das Gm-System nicht einordnen ließ und der es somit erforderlich machte, die Existenz eines weiteren Gammaglobulin-Serumgruppen-Systems zu postulieren. Der Faktor erhielt die Bezeichnung Inv(a). (In steht hier für "propriété inhibitrice", v für "Virm", den Namen eines Spenders, bei dem der korrespondierende Antikörper gefunden wurde). Das durch diesen Faktor begründete System

---

1) Man bezeichnet einen Antikörper als immunologisch denaturiert, wenn er mit seinem korrespondierenden Antigen reagiert hat, weil seine molekulare Struktur dadurch Veränderungen erfährt.

wurde Inv -System genannt. Später wurden dann noch zwei weitere Inv-Faktoren bekannt (32, 44). Schon anhand der ersten Analysen konnte eine vollständige Unabhängigkeit von Inv von den Gm-Serumgruppen nachgewiesen werden. ROPARTZ et al. (34) entdeckten 1967 als drittes hereditäres System der Gammaglobulin-Serumgruppen das ISf-System.

Die Serumgruppenmerkmale sind auf verschiedenen Stellen des Gammaglobulin-Moleküls lokalisiert : Die Gm- und ISf-Antigene liegen auf den H-Ketten, die Inv-Antigene auf den L-Ketten des Moleküls.

Die mit den Gammaglobulinen immunologisch korrespondierenden Antikörper werden als Antigammaglobuline bezeichnet. Man teilt sie heute in drei Gruppen ein, in die "spezifischen Antigammaglobuline", die sogenannten "Antiantikörper" und die sogenannten "Papain- und Pepsinagglutinatoren".

a) Die spezifischen Antigammaglobuline

Als spezifische Antigammaglobuline bezeichnet man solche mit Anti-Gm-, Anti-Inv-, oder Anti-ISf-Eigenschaft. Sie werden durch Normalseren gehemmt, welche das korrespondierende Antigen enthalten. Die Spezifität dieser Antiglobuline ist gegen Antigendeterminanten von Gammaglobulin gerichtet, die sowohl in nativem als auch in denaturiertem Gammaglobulin vorhanden sind.

Wie bereits erwähnt, teilt man die spezifischen Antigammaglobuline - ihrer Herkunft entsprechend - in Raggs und SNaggs ein.

Raggs und SNaggs zeigen serologisch ein deutlich differentes Verhalten:

1) Raggs kommen gelegentlich als Autoantikörper vor, SNaggs nie.
2) Im Gegensatz zu SNaggs zeigen Raggs häufig das Phänomen einer Prozone[1].

---

1) Als Prozone oder Zonen-Phänomen bezeichnet man in der Erythrozyten-Serologie das gelegentlich zu beobachtende Phänomen, daß eine durch Antigen-Antikörper-Reaktion bedingte Agglutination von Erythrozyten ausbleibt, wenn der korrespondierende Antikörper in exzessivem Überschuß zugesetzt wird. Verdünnt man hingegen das Antiserum bis zu einem gewissen Grade und beseitigt somit das Mißverhältnis von Antigen und Antikörper, so tritt Agglutination ein.

3) Raggs haben meist einen höheren Titer und bilden festere Agglutinate als SNaggs.
4) Raggs unterscheiden im Gegensatz zu SNaggs zwischen Gm-positiv und -negativ nicht qualitativ, sondern quantitativ, d. h., daß z. B. auch ein Serum des Phänotyps Gm(a -), sofern man es nicht ausreichend verdünnt, ein Ragg hemmen kann. Ein SNagg wird auch durch ein unverdünntes Serum vom Typ Gm(a -) nicht gehemmt.
5) Raggs sind häufig polyspezifisch, SNaggs sind fast ausschließlich monospezifisch.

Nach STEINBERG (45) enthalten Raggs ein Anti-Gammaglobulin mit Anti-Gm-Spezifität und den Rheumafaktor.

b) Die sogenannten Antiantikörper

Wie bereits erwähnt, hatte GRUBB auch bei einigen Nicht-Rheumatikern und bei einem Gesunden "agglutinierende Seren" gefunden. Sie zeichneten sich durch relativ niedrige Titer aus, bildeten zartere Agglutinate als die Raggs, reagierten negativ im Waaler Rose-Test [1] und ließen sich weder durch Normalseren noch durch gepooltes Gammaglobulin hemmen. Er nannte sie "non arthritic type agglutinating sera".

MILGROM et al. (20) entdeckten 1956 Antiglobuline in menschlichen Seren, die folgende Eigenschaften aufwiesen:

1. Sie reagierten nahezu mit jedem Anti-D, sofern letzteres nur immunologisch denaturiert - im vorliegenden Fall an einen Erythrozyten gebunden - war.
2. Sie ließen sich weder durch Normalseren, noch durch die nativen homologen Anti-D, noch durch natives oder hitzedenaturiertes, 5%iges gepooltes menschliches Gammaglobulin hemmen, wohl aber durch Eluate [2] der homologen Anti-D.

---

1) Mit diesem Test wird titrimetrisch die Fähigkeit menschlicher Seren geprüft, Hammelblutkörperchen, die mit einem Anti-Hammelhämolysin vom Kaninchen sensibilisiert wurden, zu agglutinieren.

2) Einen von seinem korrespondierenden Antigen, z. B. von einem Erythrozyten, (artifiziell) abgesprengten Antikörper bezeichnet man als eluiert.

3. Sie ließen sich dagegen mit Hilfe von Erythrozyten, welche mit einem Anti-D beladen waren, vollständig absorbieren.

Die Autoren gaben ihnen die Bezeichnung "Antiantikörper".

ANDRESEN (2) beschrieb einen Antiglobulin-Typ, der sich ebenso wie der von MILGROM beschriebene weder durch Normalseren noch durch das homologe Anti-D hemmen ließ. Im Unterschied zu dem von MILGROM gefundenen reagierte er allerdings nur dann mit solchen alterierten Anti-D-Molekülen, wenn diese einer bestimmten Gruppe, etwa Gm(a+) angehörten.

Nach ihren Entdeckern werden die Antiantikörper heute in einen MILGROM- und einen ANDRESEN-Typ eingeteilt.

Trotz der Bezeichnung "Antiantikörper" handelt es sich nicht um Antikörper gegen Antideterminanten von Antikörpern, sondern um Antikörper gegen Antigendeterminanten von immunologisch denaturierten Antikörperglobulinen (11).

c) Die sogenannten Papain- und Pepsin-Agglutinatoren

Diese Antiglobuline sind von OSTERLAND et al. (21) beschrieben worden. Sie reagieren mit Gammaglobulin nur dann, wenn dieses vorher mit Papain bzw. Pepsin enzymatisch gespalten wurde. Um sie nachzuweisen, werden bestimmte Anti-D-Seren zunächst enzymatisch gespalten. Die so entstandenen Bruchstücke verwendet man sodann an Stelle der intakten Moleküle zum Sensibilisieren der Erythrozyten. Diese Antiglobuline werden nicht durch natives Gammaglobulin, wohl aber durch proteolytisch gespaltenes gehemmt. Sie richten sich nicht gegen ein erbliches Merkmal am Gammaglobulin-Molekül. Ihre Entdecker sahen die Ursache ihrer Bildung in der Freisetzung irgendwelcher krankhafter proteolytischer Substanzen im Organismus.

3. Die Entstehung von Antigammaglobulinen beim Menschen

Das Auftreten von spezifischen Antigammaglobulinen ist in vielen Fällen sicher Folge einer vorausgegangenen Immunisierung entweder in Form einer parenteralen Verabfolgung von Blut, Plasma, Serum oder Gammaglobulin, wie von ALLEN et al. (1), ROPARTZ et al. (33) und GABAY et al. (9) beschrieben. Auch stellte man fest, (8, 37, 40) daß spezifische Anti-Gm-Antikörper bei Säuglingen und Kleinkindern wesentlich häufiger vorkommen als bei Erwachsenen. Dieses Phänomen erklärt sich nach STEINBERG (46) und SPEISER (40, 41) durch eine praenatale Sensibilisierung des Foeten durch gruppenfremdes mütterliches Gammaglobulin. Das Zustandekommen einer Anti-Gm-Bildung beim Kind ist an die Voraussetzung gebunden, daß die Mutter in Bezug auf den korrespondierenden Gm-Faktor heterozygot positiv, das Kind dagegen negativ ist.

Als Mechanismus für die Anti-Inv-Bildung kommt das "STEINBERG-SPEISER-Phänomen" nicht in Frage (42, 49).

Man diskutiert die Bildung von spezifischen Antigammaglobulinen auch durch eine sogenannte "stille Immunisierung" (17). Dabei stellt man sich vor, daß der menschliche Organismus mit Gm- oder Inv-haltigen Stoffen in Berührung kommt, durch die dann eine entsprechende Antikörperbildung induziert wird. So könnte eine Antikörperbildung z. B. durch Inhalation von Staub ausgelöst werden. Tatsächlich hat BROCTEUR im Hausstaub Gm-Substanz nachweisen können (5).

Antigammaglobuline können aber offenbar auch spontan, besser gesagt, ohne erkennbare Ursache entstehen.

Zur Frage des Entstehungsmechanismus' der sogenannten Antiantikörper existieren lediglich Hypothesen:

GABAY (9) erklärt das gehäufte Auftreten von Antiantikörpern bei Patienten mit malignen Tumoren mit der Hypothese, daß die Patienten zunächst Autoantikörper gegen ihre eigenen Tumorzellen produzieren. Die dann entstehenden Antigen-Antikörper-Komplexe sollen sekundär die Bildung von

Antiantikörpern verursachen. Der Autor vermutet außerdem, daß das vermehrte Auftreten von Antigammaglobulinen bei alten Menschen mit dem gleichzeitigen Bestehen einer Dysproteinämie zusammenhängt.

4. Der Haemagglutinationshemmtest

Dieser Test dient einerseits der Bestimmung der Spezifität eines unbekannten Antiglobulins, andererseits der Bestimmung der Gm- und Inv-Faktoren. Anhand eines Schema von BROCTEUR (4) soll hier die zweite Anwendungsmöglichkeit dargelegt werden:

1. Phase:

Man belädt O Rh-positive Erythrozyten mit einem inkompletten Anti-D Serum, das sich in Vorversuchen zum Nachweis eines bestimmten Gm-Faktors, z. B. Gm(a), als geeignet erwiesen hat. Die Erythrozyten werden sodann dreimal in physiologischer NaCl-Lösung gewaschen, um freies Eiweiß vollständig zu entfernen. Von den so sensibilisierten Erythrozyten stellt man eine ca. 1%ige Suspension in physiologischer NaCl-Lösung her.

Abbildung 2a

2. Phase:

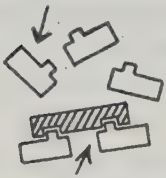
Je ein Tropfen eines geeigneten, mit dem zu ermittelnden Gm-Faktor korrespondierenden Anti-Gm-Serums und des Probandenserums werden miteinander vermischt.

Enthält letzteres den gesuchten Faktor, z. B. Gm(a) (Fall a), so wird der Anti-Gm(a)-Antikörper neutralisiert, d. h. an einer weiteren Reaktion

gehindert. Enthält das Probandenserum den Faktor Gm(a) nicht, (Fall b), bleibt die Hemmung aus.

Fall a)

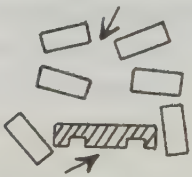
Probandenserum
Gm(a) enthaltend



Probandenserum mit
Anti-Gm(a), Hemmung

Fall b)

Probandenserum
Gm(a) nicht enthaltend



Anti-Gm(a)-Antikörper,
keine Hemmung

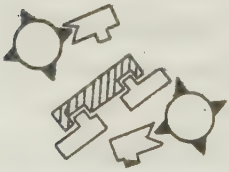
Abbildung 2b

3. Phase:

Dem im zweiten Abschnitt beschriebenen Gemisch wird nach einer kurzen Reaktionszeit ein Tropfen der Suspension der beladenen Erythrozyten zugesetzt. War das Anti-Gm(a) gehemmt worden (Fall a) der 2. Phase), bleibt eine weitere Reaktion aus. Das Probandenserum war in Bezug auf den zu suchenden Faktor Gm(a) positiv.

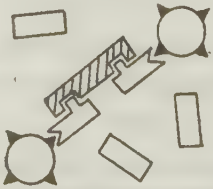
War das Anti-Gm(a) nicht gehemmt worden (Fall b) der 2. Phase), so tritt jetzt eine Haemagglutination ein. Das Probandenserum war in Bezug auf den zu suchenden Faktor Gm(a) negativ.

Fall a)



Sensibilisierte Erythrozyten und Probandenserum mit Anti-Gm(a); keine Agglutination: Gm(a+)

Fall b)



Die sensibilisierten Erythrozyten reagieren mit dem freien Anti-Gm(a); Agglutination: Gm(a -)

Abbildung 2c

C
MATERIAL

a) Die Probandenseren

Die Seren von 1912 Patienten der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg wurden untersucht.

Alle Patienten standen vor dem jeweiligen chirurgischen Eingriff, hatten bis zu dem Zeitpunkt unserer Blutentnahme keine Blut- oder Plasma-Transfusionen erhalten, wiesen in der Anamnese keine Hinweise auf eine Leberparenchymschädigung, noch auf Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, insbesondere keine P. C. P., auf.

Den Patienten wurde ca. 10 bis 20 ml Venenblut entnommen. Unmittelbar danach wurde das Blut zentrifugiert, das Serum abgehebert und bei $-20^{\circ}C$ eingefroren.

Die Patienten wurden in 7 verschiedene Diagnosegruppen wie folgt eingeteilt:

A: Carcinome
B: Unfälle
C: Entzündliche Erkrankungen
D: Steine der Nieren und der ableitenden Harnwege ohne begleitende Entzündung, Prostataadenome
E: Gallensteine ohne Entzündung, Strumen, Hernien
F: Magen-Darm-Ulzera
G: Sonstige chirurgische Erkrankungen

b) Die Anti-D-Seren:

Es handelte sich um käufliche Anti-D-Seren, deren Eignung in vorangegangenen Untersuchungen geprüft worden war.

c) Die Erythrozyten:

Wir verwendeten Erythrozyten der Gruppe O R_1R_2, deren Entnahme nicht länger als drei Tage zurück lag und die in ACD-Stabilisator bei $+4^{\circ}C$ aufbewahrt wurden.

d) Die Referenzseren:

Die Referenzseren stammten von Blutspendern, deren Gm- und Inv-Phänotyp unter Verwendung geeichter Nachweissysteme bestimmt worden war.

e) Das Gammaglobulin:

Bei dem verwendeten Gammaglobulin handelte es sich um eine 16 %ige käufliche Lösung der Behringwerke, welche durch Verdünnung mit NaCl-Phosphat-Puffer (pH 7, 6) auf eine Konzentration von 1 % gebracht worden war.

f) Gamma-Venin®:

Gamma-Venin (Behringwerke) ist enzymatisch behandeltes Gammaglobulin, das sich intravenös verabfolgen läßt. Wir gingen von einer 5 %igen handelsüblichen Lösung aus, welche mit NaCl-Phosphat-Puffer (pH 7, 6) auf eine 1 %ige Lösung gebracht wurde.

D
METHODIK

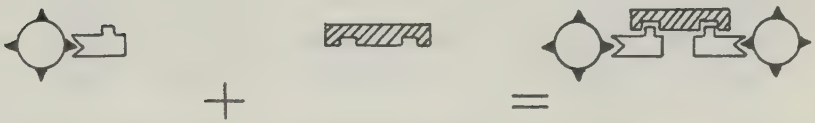
Die bei -20°C eingefrorenen Seren wurden nach dem Auftauen 1 : 4 mit physiologischer NaCl-Lösung verdünnt. In der schon bei der Beschreibung des Testverfahrens zur Bestimmung von Gm- und Inv-Faktoren geschilderten Weise wurden Erythrozyten der Gruppe O R_1R_2 sensibilisiert:

0, 15 ml des 3 x gewaschenen Sedimentes wurden mit 0, 85 ml des entsprechenden, in isotoner NaCl-Lösung 1 : 4 verdünnten Anti-D-Serums 90 Minuten bei 37°C im Wasserbad inkubiert. Es wurden 4 verschiedene Anti-D-Seren verwendet: Ein Anti-D zum Gm(a)-Nachweis (Anti-D Gm(a)), ein Anti-D zum Gm(a+x)-Nachweis (Anti-D Gm(a+x)), ein Anti-D zum Gm(f+b)-Nachweis (Anti-D Gm(f+b)) und ein Anti-D zum Inv(1)-Nachweis (Anti-D Inv(1)). Anschließend wurden die so

sensibilisierten Erythrozyten 3 x gewaschen, und es wurde von ihnen eine 1 %ige Suspension in physiologischer NaCl-Lösung hergestellt. Je ein Tropfen des 1 : 4 verdünnten Probandenserums wurde mit je einem Tropfen der 4 verschiedenen Erythrozytensuspensionen auf einer Porzellantüpfelplatte vermischt und dann 90 Minuten bei Zimmertemperatur belassen. Sodann wurden die Ergebnisse unter einmaligem langsamen Hin- und Herneigen der Platten mit bloßem Auge abgelesen.

Enthielt das Probandenserum zu dem jeweiligen Anti-D Gm, mit dem die Erythrozyten beladen waren, ein korrespondierendes Anti-Gm, so erfolgte eine Agglutination, anderenfalls blieb sie aus.

Darstellung einer Anti-Gm(a)-positiven Reaktion im Schema



Mit Anti-D Gm(a) beladener O Rh-positiver Erythrozyt

Probandenserum, Anti-Gm(a)-Antikörper enthaltend

Anti-Gm(a)-Antikörper im Probandenserum vorhanden: Agglutination

Abbildung 3

Die Stärke positiver Reaktionen wurde mit $\pm$ bis ++++ bewertet. Ob ein gefundenes Antiglobulin spezifisch war oder nicht, wurde mit der auf Seite 14 bis 16 beschriebenen Haemmagglutinationshemmtechnik ermittelt.

Antiglobuline, die sich weder durch Normalseren, noch durch die homologen 1 : 4 verdünnten Anti-D-Seren hemmen ließen, wurden als Antiantikörper bezeichnet.

E

ERGEBNISSE

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen gehen aus der nachstehenden Tabelle hervor:

Tabelle 1

Antigammaglobuline bei chirurgischen Patienten (Titer 1 :4; 4 Anti-D)

Krankheitsgruppe Aufschlüsselung, s. S. 13	Zahl der untersuchten Seren	Gesamtzahl der gefundenen Antiglobuline	Davon spezif. Anti-Gm und Anti-Inv	Anti-Gm(a)	%	Anti-Gm(f)	%	Anti-Inv(1)	%	Nicht hemmbar durch homologes Anti-D	%
A	394	41	4	3	0,76	0	/	1	0,25	37	9,39
B	312	18	2	2	0,64	0	/	0	/	16	5,12
C	219	13	2	2	0,91	0	/	0	/	11	5,02
D	357	15	3	2	0,54	1	0,27	0	/	12	3,24
E	316	11	0	0	/	0	/	0	/	11	3,48
F	112	5	0	0	/	0	/	0	/	5	4,46
G	202	8	0	0	/	0	/	0	/	8	3,95
Σ A-G	1912	111	11	9	0,47	1	0,05	1	0,05	100	5,23
Σ B-G	1518	70	7	6	0,39	1	0,06	0	/	63	4,15

Unter den 1912 von uns untersuchten Seren von Patienten mit chirurgischen Erkrankungen wurden insgesamt 111 (5,80 %) Antigammaglobuline gefunden. 11 (0,57 %) waren spezifische Anti-Gm- und Anti-Inv-Antigammaglobuline, die übrigen 100 (5,23 %) wurden als Antiantikörper deklariert.

Vergleicht man die einzelnen Krankheitsgruppen (A-G) untereinander, so zeigt sich eine auffallende Häufigkeit der Antiantikörper bei den Ca-Trägern. Diese ist gegenüber der durchschnittlichen Frequenz der Antiantikörper bei den übrigen Patienten (B-G) im 95 %-Bereich statistisch signifikant. Die 6 Kollektive der Nicht-Ca-Träger unterscheiden sich bezüglich der Frequenz von Antigammaglobulinen nur unwesentlich.

Für die Untersuchung der Seren auf Anti-Inv(1) verwendeten wir zunächst ein Anti-D-Serum, das sich in unserem Labor schon seit 1965 zum Inv(1)-, Gm(f)- und Gm(b)-Nachweis als geeignet erwiesen hatte. Dieses Serum trug die Labornummer 64. Wir hatten uns Ende 1965 einen größeren Vorrat von diesem Serum zurückgelegt und bei -25°C aufbewahrt. Bis Mitte 1967 reagierte es völlig spezifisch. Als wir es dann Ende 1967 zur Anti-Inv(1)-Bestimmung wieder verwendeten und dabei eine 3 x 5 ml enthaltende Packung [1] anbrachen, fanden wir eine ungewöhnlich hohe Zahl positiver "NaCl-Teste" (33,1 %). (Wie auf Seite 15 beschrieben, zeigt ein positiver "NaCl-Test" das Vorhandensein eines Antiglobulins an.)

Wir stellten nun folgende Untersuchungen an:
300 Seren gesunder Blutspender wurden gegen das Anti-D 64 angesetzt. Diese 300 Seren hatten mit einem anderen Anti-D Inv(1) sowie mit einem Anti-D Gm(a), Gm(x), Gm(f) und Gm(b) völlig negativ reagiert. Der Test fiel bei 35,7 % der Probandenseren positiv aus. In Hemmversuchen stellten wir fest, daß die Agglutinationen durch das 1 : 4 verdünnte homologe Anti-D komplett, durch Normalseren überhaupt nicht gehemmt wurden. 1 %iges gepooltes Gammaglobulin minderte die Stärke der Agglutination in den meisten Fällen, vermochte sie jedoch nicht total zu hemmen. In einem zweiten Versuch wurden die Seren von insgesamt 1151 chirurgischen Patienten gegen das Anti-D 64 angesetzt. Positive Ergebnisse waren hier etwa gleich häufig wie bei den gesunden Blutspendern. Nur waren die Agglutinate bei den Pa-

---

1) Später stellten wir dann fest, daß nur das Serum dieser Packung diese merkwürdigen Ergebnisse lieferte, die übrigen, aus früheren Aderlässen stammenden Vorräte reagierten völlig spezifisch.

tienten fester und hatten einen höheren Titer. Die Agglutinationen wurden auch hier durch das homologe Anti-D komplett gehemmt und durch 1 %iges Gammaglobulin abgeschwächt. 1 %iges Gamma-Venin hatte keine Hemmwirkung.

Die Ergebnisse der Untersuchungen mit dem Anti-D 64 geben die beiden folgenden Tabellen wieder:

Tabelle 2

Positive Reaktionen mit dem Anti-D 64

N = 1151 Chirurg. Patienten		Titer der Patientenseren				
		1 : 1	1 : 2	1 : 4	1 : 8	1 : 16
Davon ↓ positiv	n	22	38	54	71	256
	%	1,9	3,3	4,6	6,1	22,2

Tabelle 3

1151 Patienten aufgeteilt nach Diagnosegruppen
verglichen mit 300 gesunden Blutspendern

Gruppe [1]	n	Davon positiv (Titer ≤1: 4)	%	Signifikanzgrenzen (95 %-Bereich)
A	178	56	31,5	24,8 - 38,8
B	194	54	27,8	21,6 - 34,8
C	126	40	31,7	23,8 - 40,5
D	53	31	58,5	44,1 - 71,9
E	194	77	39,7	32,7 - 47,1
F	203	60	29,6	23,4 - 36,5
G	64	24	37,5	25,7 - 50,5
H	139	39	28,1	20,9 - 36,3
Σ	1151	381	33,1	30,3 - 34,6
Gesunde	300	107	35,7	30,3 - 41,4

1) Zur genaueren Beurteilung der Ergebnisse wurde das Gesamtkollektiv von N = 1151 Patienten mit chirurgischen Erkrankungen wiederum in folgende Diagnosegruppen unterteilt:

A: Unfälle
B: Carcinome
C: Entzündliche Erkrankungen
D: Tuberkulosen
E: Urologische Erkrankungen nicht entzündlicher Art mit Ausnahme von malignen Tumoren
F: Hernien, Strumen, Gallensteine ohne begleitende Entzündung
G: Magen-Darm-Geschwüre
H: Sonstige Erkrankungen

Tabelle 3 zeigt, daß die Häufigkeit positiver Reaktionen bei den Tuberkulose-Patienten deutlich höher liegt als bei den übrigen Krankheitsgruppen. Der Unterschied ist statistisch signifikant gegenüber den Gruppen A, B, C, F und H sowie gegenüber Gesunden.

Es erhob sich nun die Frage, ob für das eigenartige serologische Verhalten des Anti-D 64 ein Lagerungseffekt verantwortlich war. Dieser war deswegen unwahrscheinlich, weil er sich in erster Linie an den älteren Chargen hätte auswirken müssen.

Gegen einen Lagerungseffekt sprach außerdem das Ergebnis des folgenden Versuches:

Je 0,3 ml des unveränderten Anti-D 64 wurden

a) bei -25°C
b) bei + 4°C
c) bei +21°C
d) bei +37°C

2 Monate gelagert und anschließend im Haemagglutinationstest untersucht. Alle Proben reagierten noch völlig spezifisch, sowohl mit einem Coombsserum als auch mit einem Anti-Inv(1), Anti-Gm(f) und Anti-Gm(b). Dagegen zeigten sich keinerlei Reaktionen mit insgesamt 10 von den avidesten der oben beschriebenen Agglutinatoren. Es wäre von großem Interesse gewesen, weitere Serum-Proben des Anti-D 64-Spenders darauf zu untersuchen, ob die beschriebene Alteration bereits in vivo eingetreten war. Das war jedoch nicht möglich, weil der Spender (ein Malignom-Träger) zum Zeitpunkt unserer Untersuchungen bereits verstorben war. Auch konnten weitere geplante Untersuchungen mit dem alterierten Anti-D 64 nicht mehr durchgeführt werden, da uns die betreffende Firma keine Proben mehr zur Verfügung stellen konnte.

F
DISKUSSION

Untersuchungen über das Vorkommen von Antigammaglobulinen bei Patienten und Gesunden sind schon von mehreren Autoren durchgeführt worden. Es handelt sich bei diesen Patienten fast ausschließlich um internistische Fälle (12, 15, 23, 28, 35, 38, 47). Eine Ausnahme bildet hier lediglich die Untersuchung von GABAY et al. (9), die 940 Seren von Patienten mit malignen Tumoren, die keine Transfusionen erhalten hatten, auf Antigammaglobuline untersucht haben. Es liegt nahe, die Ergebnisse unseres Kollektivs der Carcinome mit den Ergebnissen von GABAY zu vergleichen. Außerdem sollen unsere Ergebnisse mit denen anderer Autoren verglichen werden, die Seren Gesunder untersucht haben.

Dabei muß Folgendes bedacht werden:

Wegen der verschiedenen Versuchsvariablen lassen sich die Ergebnisse der verschiedenen Autoren nur bedingt miteinander vergleichen. Vergleichbare Ergebnisse der Antikörper-Suchteste sind nur dann zu erzielen, wenn

a) mit der gleichen serologischen Technik,
b) mit der gleichen initialen Verdünnung der Probandenseren und
c) mit der gleichen Anzahl von Anti-D-Seren gearbeitet wird und
d) die benutzten Anti-D-Seren qualitativ gleichwertig sind.

Wie in der Tabelle 4 zu ersehen ist, fehlen bei vielen Autoren Angaben über die Zahl der verwendeten Anti-D-Seren, über die initiale Verdünnung der Probandenseren und über den Antikörpertiter.

Wenn Vergleiche von Ergebnissen verschiedener Autoren die genannten Versuchsbedingungen für eine verwertbare Aussage voraussetzen, dann sind unsere Ergebnisse mit denen von WIEBECKE (50) relativ gut vergleichbar, weil dessen Untersuchungen in demselben Laboratorium, unter den gleichen Versuchsbedingungen und mit denselben Testseren durchgeführt wurden.

Tabelle 4

Antigammaglobuline bei Gesunden (andere Antoren)

Autor	Untersuchte Probanden	Zahl der Anti-D	Gesamtzahl der gefundenen Antiglob.	Davon spezif. Anti-Gm und Anti-Inv.	Titer	Anti Gm (a)	%	Anti Gm(a+x)	%.	Anti Gm (x)	%	Anti Gm (b)	%	Anti Inv (1)	%	Nicht hemmbar mit homologem Anti-D	%
RUFFIE et al. (36)	19396 Ges.	?	?	376	1:4	20	0, 13	--	---	4	0, 02	0	---	-	---	?	---
ROPARTZ et al. (30)	16000 Blutsp.	1	?	15	?	12	0, 08	0	---	2	0, 01	0	---	1	0, 005	?	---
AUDRAN et al. (3)	6000 Blutsp.	?	?	11	$\geq$1:8	5	0, 08	0	---	2	0, 03	4	0, 07	0	---	?	---
GÖHLER et al. (10)	2600 Ges.	?	?	2	$\geq$1:4	2	0, 08	0	---	0	---	0	---	0	---	?	---
KNOBLICH (18)	1678 Ges.	1	?	0	--	--	---	--	---	-	---	-	---	-	---	-	---
RITTER et al. (25)	45277 Blutsp.	3	?	15	1:32	11	0, 02	0	---	2	0, 004	1	0, 002	1	0, 002	?	---
HERZOG et al. (16)	5762 Blutsp.	1	78	18	1:16	10	0, 17	--	---	-	---	-	---	-	---	60	1, 04
HERZOG et al. (16)	10649 Blutsp.	6	479	61	1:16	10	0, 09	0	---	1	0, 01	2	0, 02	3	0, 03	418	3, 9
MATTE et al. (19)	6000 Blutsp.	3	35	20	$\geq$1:4	13	0, 22	0	---	1	0, 02	6	0, 10	0	---	?	?
HUMMEL (17)	158 Blutsp.	?	?	108	<1	47	29, 7	23	14, 75	32	20, 25	1	0, 63	32	20, 25	?	---
WIEBECKE (50) [1]	24400 Blutsp.	4	635	95	1:4	56	0, 23	0	---	8	0, 03	1	0, 003	26	0, 11	540	2, 21

1) Außerdem wurden hier noch gefunden: 3 Anti-Gm(f) (0, 01 %) und 1 Anti-Gm(b^3)(0, 003 %)

Tabelle 5

Antigammaglobuline bei nicht transfundierten Patienten mit malignen Tumoren (GABAY et al. 9)

Zahl der Fälle	Antiglobuline		insgesamt
	unspezifische	spezifische	
942	5,73 % (54)	1,17 % (11)	6,90 % (65)

An unseren Ergebnissen fällt auf, daß wir in dem Kollektiv der Ca-Träger eine signifikant höhere Frequenz von Antigammaglobulinen - in der Mehrzahl Antiantikörper - gefunden haben als in dem Kollektiv der Nicht-Ca-Träger (B - G).

Vergleicht man unter den dargelegten Vorbehalten die Frequenz der von uns gefundenen Antigammaglobuline von Ca-Patienten mit den Ergebnissen von GABAY et al. (9), so fällt die bedeutend höhere Frequenz der Antigammaglobuline - wiederum zugunsten der Antiantikörper - bei unseren Ergebnissen auf. Auch GABAY et al. fanden ein vermehrtes Auftreten von Antiantikörpern bei Malignomträgern gegenüber Gesunden, wenngleich die von ihnen gefundenen Differenzen statistisch noch nicht signifikant sind. Als mögliche Ursache des gehäuften Auftretens von Antiantikörpern bei Malignomträgern vermuten sie zwei Faktoren:

1. Eine immunologische Reaktion im Verlauf der Geschwulstkrankheit: Sie stellen die Hypothese auf, daß der Organismus des Geschwulstkranken zunächst Antikörper gegen die "körperfremden" Tumorzellen bildet, und der so entstandene Antigen-Antikörper-Komplex als Antigen die Bildung der Antiantikörper induziert.
2. Das Alter: Bei alten Menschen mag das Auftreten von Antigammaglobulinen mit dem gleichzeitigen Bestehen einer Dysproteinämie zusammenhängen.

Unseres Erachtens liegt fernerhin der Schluß nahe, daß auch die im Verlaufe des Lebens alter Menschen durchgemachten Krankheiten für das vermehrte Auftreten von Antiantikörpern im Alter verantwortlich sind.

Die Frequenz der Antiantikörper im Kollektiv der Nicht-Ca-Patienten (B - G) liegt mit 4,15 % bei N_1 = 1518 signifikant höher als bei den von WIEBECKE (Tabelle 4) untersuchten gesunden Blutspendern mit 2,21 % bei N_2 = 24400.

Auf Grund unserer Untersuchungen mit dem Anti-D 64 vermuteten wir, daß wir mit diesem irgendwie alterierten Serum spezielle Antigammaglobuline nachgewiesen hatten. In einer solch hohen Frequenz, wie unsere Untersuchungen ergeben hatten, sind Antigammaglobuline bei Gesunden bisher nur als die von OSTERLAND et al. entdeckten "Papainagglutinatoren" bekannt geworden (s. S. 9). Es lag nahe, eine Verwandtschaft mit diesen anzunehmen. In diesem Falle müßte man eine fermentative Spaltung des Gammaglobulin-Moleküls mit Auftreten von Fab-artigen Bruchstücken voraussetzen. Daß diese Spaltung durch einen Lagerungseffekt, wie ihn z. B. DOLESCHEL (7) beobachtet hat, hätte entstanden sein können, war deswegen unwahrscheinlich, weil es nicht die älteren, sondern gerade die jüngsten Chargen des Anti-D 64 waren, die die beschriebene Eigenart zeigten und weil er sich im Experiment nicht reproduzieren ließ.

Für eine Erklärung unserer Ergebnisse kommt die Möglichkeit in Betracht, daß die Gamma G-Moleküle des Spenderserums schon in vivo zumindestens teilweise pathologisch verändert waren, möglicherweise so, daß jetzt eine Determinante zu Tage trat, die sich sonst dem Nachweis entzieht (hidden" oder "buried antigens").

Möglicherweise war es vor den letzten Aderlässen bei dem Patienten zu einer krankhaften Veränderung eines Teils seiner Gammaglobulin-Moleküle im Sinne einer Spaltung gekommen, wodurch Fab-artige Bruchstücke entstanden und gleichzeitig bis dahin verborgene Determinanten (s. o.) freigelegt worden waren. Letztere hätten dabei als die zu den gefundenen Agglutinatoren korrespondierenden Antigene fungiert. Dieser angenommene pathologische Vorgang erinnert an die sogenannte H-Ketten-Krankheit, bei der man allerdings weder Fab-Bruchstücke, noch intakte H-Ketten, sondern nur Fragmente, die dem Fc-Fragment gleichen, findet. Als zweite Ursache

käme in Frage, daß der Patient als Anomalie bestimmte proteolytische Enzyme bildete, deren Wirksamkeit im Serum auch nach der Blutentnahme noch anhielt, durch das Einfrieren unterbrochen wurde, und nach dem Wiederauftauen wieder einsetzte.

Rund 30 % von den untersuchten Seren gesunder Blutspender reagierten im Haemagglutinationstest mit dem alterierten Anti-D 64 positiv. Die Frequenz der positiven Reaktionen bei den 1151 Seren von Patienten mit chirurgischen Erkrankungen war zwar fast gleich groß, doch waren hier im Durchschnitt die Titer höher und die Agglutinate fester.

Vergleicht man die 8 verschiedenen Kollektive, so muß man eine statistisch signifikante Häufigkeit der positiven Seren bei Tbc-Kranken feststellen.

Nimmt man eine Verwandtschaft der von uns gefundenen Agglutinatoren mit den von OSTERLAND et al. beschriebenen "Papainagglutinatoren" an, so überrascht die Tatsache, daß wir bei chirurgischen Patienten nicht mehr agglutinierende Seren als bei gesunden Blutspendern gefunden haben.

OSTERLAND et al. sind der Ansicht (21), daß die Bildung der von ihnen entdeckten Papainagglutinatoren als ein patho-immunologisches Geschehen aufzufassen ist, nämlich als eine Reaktion auf die Freisetzung irgendwelcher krankhafter proteolytischer Substanzen im Organismus. -

In dem Kollektiv der entzündlichen Erkrankungen und in dem der Carcinome hätte man dementsprechend ein vermehrtes Auftreten der beschriebenen Agglutinatoren gegenüber den übrigen Kollektiven erwarten können, denn gerade im Verlaufe entzündlicher und carcinomatöser Erkrankungen wäre ein vermehrtes Auftreten proteolytischer Enzyme zu erwarten.

Daß wir in dem Kollektiv der an Tuberkulose erkrankten Patienten ein signifikant häufigeres Vorkommen der Agglutinatoren gegenüber den übrigen Kollektiven fanden, paßt dagegen gut in die vorangegangenen Überlegungen.

Vielleicht weist aber auch allein unsere Beobachtung, daß bei den Patienten die Agglutinationstiter im Durchschnitt höher und die Agglutinate fester waren als bei Gesunden auf den oben erwähnten Mechanismus hin.

Vergleicht man nun noch die agglutinierenden Seren der Gruppe der gesunden Blutspender mit den agglutinierenden Seren von Patienten mit chirurgischen Erkrankungen bezüglich ihrer serologischen Eigenschaften, so ergeben sich bis auf die bereits genannten Unterschiede in der Titerhöhe und der Festigkeit der Agglutinate keine Unterschiede: Die Seren beider Gruppen ließen sich durch das homologe Anti-D 64 komplett hemmen. 1 %iges gepooltes Gammaglobulin bewirkte lediglich eine Abschwächung der Reaktion. Normalseren und 1 %iges Gamma-Venin vermochten keine Hemmung herbeizuführen.

Es ist eine bekannte Tatsache, daß gepooltes Gammaglobulin in gelöster Form sich im Laufe der Lagerung zum Teil zersetzen kann, wofür eine Plasminwirkung verantwortlich gemacht wird (7, 27, 39). Folgt man diesen Gedankengängen, so könnte man annehmen, daß das verwendete Gammaglobulin auch Spaltprodukte enthielt, die sich gegen die Antikörper richteten und sie teilweise neutralisierten. Demgegenüber hat es zunächst überrascht, daß wir keinerlei Hemmung mit Gamma-Venin hervorrufen konnten, was wir eigentlich erwartet hatten; denn hierbei handelt es sich um durch Pepsin behandeltes Gammaglobulin. Die Erklärung ist möglicherweise in den verschiedenartigen Angriffspunkten des Plasmins und Pepsins zu suchen. Die dargelegten Befunde und Überlegungen legen den Schluß nahe, daß es sich bei den beschriebenen "Agglutinatoren" um echte Antikörper, um Antiglobuline, handelt, die gegen eine oder mehrere, dem Nachweis normalerweise nicht zugängliche Determinanten des Gamma G-Globulins gerichtet sind.

G
ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden die Seren von 1912 nichttransfundierten Patienten mit chirurgischen Erkrankungen auf das Vorkommen von spezifischen Antigammaglobulinen und Antiantikörpern untersucht. Das serologische Verhalten der gefundenen Antikörper wurde geprüft. Das Gesamtkollektiv aller Patienten wurde in 7 Krankheitsgruppen unterteilt.

In dem Kollektiv der Ca-Kranken (N = 394) waren Antiantikörper signifikant häufiger als in dem Kollektiv der nicht-carcinomatösen chirurgischen Patienten. Dahingegen waren in diesem Kollektiv die Antiantikörper signifikant häufiger als bei gesunden Blutspendern.

Es wurde über ein Anti-D berichtet, das möglicherweise beim Spender schon in vivo eine Alteration durchgemacht hatte und zum Nachweis von Antikörpern geführt hat, welche vermutlich mit den von OSTERLAND et al. beschriebenen "Papainagglutinatoren" verwandt sind. Diese fanden sich in 36 % von 300 gesunden Blutspendern und in 33 % von 1151 Patienten mit chirurgischen Erkrankungen. Sie traten in dem Kollektiv der Tbc-Kranken signifikant häufiger auf als in den übrigen Kollektiven der chirurgischen Patienten.

Herrn Privatdozenten Dr. med. D. Wiebecke danke ich für die Überlassung des Themas und für seine Unterstützung bei der Ausführung dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. E. Kern danke ich für die Übernahme des Korreferates.

H

LITERATUR

1) ALLEN, J.C. and KUNKEL, H.G.: Antibodies against gamma-globulin after repeated blood transfusions in man. J. of Clin. Invest. 45, 29 - 39 (1966)

2) ANDRESEN, P.H.: Relation between anti-antibodies and Gm-agglutinins. Transfusion 3, 211 - 213 (1963)

3) AUDRAN, R. et FINE, J.M.: Nature biochemique du support de l'activité anti-Gm du sérum de certains sujets normaux. Proceedings 8. Congr. Europ. Soc.. Haematology Wien 1961

4) BROCTEUR, J.: Les groupes des gamma-globulines chez l'homme. Edition Arscia, S.A. Bruxelles (1962)

5) BROCTEUR, J., VERSIE, R. et MUREAU, P.: Présence de gammaglobulines humaines dans des préparations d'allergènes de poussière de maison. C.R. Soc. Belg. Biol. 159, 2090-2093 (1965)

6) DOCUMENTA GEIGY: Wissenschaftl. Tabellen, 6. Auflage

7) DOLESCHEL, W.: Zur Problematik der Molekulargewichtsbestimmung von humanen Gamma-Globulinfraktionen mittels der Gelfraktion. Wiener klin. Wschr. 79, 520-523 (1967)

8) FÜNFHAUSEN, G. und SCHNEEWEISS, B.: Über die unterschiedliche Häufigkeit von Anti-Gm in verschiedenen Lebensaltern. Ztschr. ärztl. Fortbildg. (Jena) 57, 123-124 (1963)

9) GABAY, P., LILLE-SZYSZKOWICZ, J., PODLIACHOUK, L., EYQUEM, A., BOURDIN, J.S. and SARACINO, R.T.: Antiglobulin and anti-Gm antibodies in patients with malignant tumors. Vox Sang. 14, 233-235 (1968)

10) GÖHLER, W., DÜRWALD, W. und HUNGER, H.: Gm-Frequenzen und Verwertbarkeit des Gm-Systems in Paternitätsgutachten. Dtsch. Zeitschrift f. Gerichtl. Med. 53, 122-130 (1963)

11) GOLD, E. und HOLLÄNDER, L.: Gammaglobuline und Immunglobuline. Ergebnisse der Mikrobiologie, Immunitätsforschung und experimentellen Therapie. 39, 108-143 (1966)

12) GRUBB, R.: Agglutination of erythrocytes coated with "incomplete" Anti-Rh by certain rheumatoid arthritic sera and some other sera. Acta path. et microb. scand. 39, 195-197 (1956)

13) GRUBB, R. und LAURELL, A.B.: Hereditary serological human serum groups. Acta path. et microb. scand. 39, 390-398 (1956)

14) GRUBB, R.: A relationship between blood group serology and rheumatoid arthritis serology. Serum protein groups. Vox Sang. 2, 305-312 (1957)

15) HARBOE, M.: Relation between Gm types and hemagglutinating substances in rheumatoid sera. Acta path. microb. scand. 50, 89 (1960)

16) HERZOG, P. and DRDOVA, A.: Anti Gm sera and Gm(x) factor in the district of Prague. Vox Sang. 9, 356 - 358 (1964)

17) HUMMEL, K.: Über das Vorkommen normaler und immuner Gm- und Inv-Antikörper. Bericht 5. Tagung der Arbeitsgemeinschaft der Blutgruppensachverständigen, Würzburg (1967)

18) KNOBLICH, K.J.: Untersuchungen über die Häufigkeit von Anti-Gm(a)-Seren. Inaugural-Dissertation, Bonn 1964

19) MATTE, Cl., MOULLEC, J. et AUDRAN, R.: Recherche des sérums anti-Gm chez les sujets normaux. Transfusion 4, 39 - 46 (1961)

20) MILGROM, F., DUBISKI, St. and WOZNICZKO, G.: Human sera with "anti-Antibody". Vox Sang. 1, 172-183 (1956)

21) OSTERLAND, D.K., HARBOE, M. and KUNKEL, H.G.: Anti-gamma-globulin factors in human sera revealed by enzymatic splitting of anti-Rh antibodies. Vox Sang. 8, 133-152 (1963)

22) OVARY, Z.: Nat. Inst. Health, Int. Exchange Group 5, Memo 149 (1966)

23) PODLIACHOUK, L., JAQUELINE, F. et EYQNEM, A.: Etude des substances anti-Gm dans les rheumatismes inflammatoires chronique. Ann. Inst. Pasteur 103 (1962)

24) PROKOP, O.: Tagung Dtsch. Ges. gerichtl. Med., Bonn 1953

25) PROKOP, O. und UHLENBRUCK, G.: Lehrbuch der menschlichen Blut- und Serumgruppen. Edition Leipzig 1966

26) RITTER, H. und SCHMIDTMANN, E.: Das Anti-Inv-1-Rie. Humangenetik 1, 144-148 (1964)

27) ROBERT, B. and BOCKMAN, R.S.: Studies on the proteolytic Activity of Gammaglobulin Preparations. Biochem. J., London, 102, 554 (1967)

28) ROPARTZ, C., HEMET, Y., HUREL, R. et LENOIR, J.: Présence d' une antiglobuline humaine dans le sérum de sujets tuberculeux. Rev. Et. Clin. Biol. 3, 1083 (1958)

29) ROPARTZ, C. et LENOIR, J.: Les antiglobulines humaines présentes dans les sérums de sujets normaux. Rev. Hemat, 15, 40 - 51 (1960)

30) ROPARTZ, C., LENOIR, J. et RIVAT, L.: Les sérums anti-Gm(a), anti-Gm(x) et anti-Inv trouvés chez des individus sains. Proc. 8th Congr. int. Soc. Blood Transf. Tokyo 1960, 401-404

31) ROPARTZ, C., LENOIR, J. and RIVAT, L.: A new inheritable property of human sera: the InV Factor. Nature 189, 586 (1961)

32) ROPARTZ, C., RIVAT, L. and ROUSSEAU, P.Y.: Deux nouveaux facteurs dans les systèmes héréditaires de gamma-globulines, le Gm(e) et L' Inv(l). Proc. Ninth Congr. Intern. Soc. Blood Transfusion 54 (1962)

33) ROPARTZ, C., RIVAT L., ROUSSEAU, P.Y., SALMON, Ch., SALMON, D., DELARNE, F., LIBERGE, G. et DELMAS-MARSALET, Y.: Les anticorps anti-gamma-globulines humaines spécifiques du système Gm chez les polytransfusés. Nouv. Rev. Franc. d'Hém. 6, 389-398 (1966)

34) ROPARTZ, C., FUDENBERG, H.H., RIVAT, L., ROUSSEAU, P.Y., et LEBRETON, J.P.: Un troisième locus participant à la synthèse des gamma G: l'ISf. Rev. Franc. Etudes Clin. et Biol. 12, 267-269 (1967)

35) RUFFIE, R., RUFFIE, J., DUCOS, J. et FOURNIER, A.: Les anticorps anti Gm chez les malades atteints de polyarthrite chronique évolutive. Toulouse med. 62, 663-664 (1961)

36) RUFFIE, J., DUCOS, J. et VARSI, M.: Nature et fréquence des anticorps du système Gm dans les populations du Haut Languedoc. Comptes Rendus Scoiété de Biologie 155, 1591-1594 (1961)

37) SANDER, I. und STICHNOTH, E.: Gm-Antikörper bei Kleinkindern. Blut 9, 102-103 (1963)

38) SINGER, J.M., PLOTZ, C.M., PERALTA, F.M. and LYONS, H.C.: The presence of anti Gammaglobulin factors in sera of patients with active pulmonary tuberculosis. Ann. intern. med. 56, 545 (1962)

39) SKVARIL, F.: Changes in outdated human gammaglobulin preparations. Nature 185, 475 (1960)

40) SPEISER, P.: Über Antikörperbildung von Säuglingen und Kleinkindern gegen mütterliches Gamma-Globulin. Ein bisher unbekanntes, dem Erythroblastosemechanismus konträres Phänomen mit anscheinend immunogenetisch obligatem Charakter. Wiener Med. Wochenschrift 113, 966-971 (1963)

41) SPEISER, P. und MICKERTS, D.: Ist die kindliche Immunkörperbildung gegen mütterliches Gammaglobulin ein obligater Mechanismus? Forschungsergebnisse der Gerichtl. Medizin. Festschrift 1967

42) SPEISER, P.: Persönliche Mitteilung an Wiebecke, D.

43) STEFFEN, C.: Allgemeine und experimentelle Immunologie und Immunpathologie sowie ihre klinische Anwendung. Stuttgart 1968

44) STEINBERG, A.G., WILSON, J.A. and LANSET, S.: A new human gamma globulin factor determined by an allele at the InV locus. Vox Sang. 7, 151-156 (1962)

45) STEINBERG, A.G.: Studies on the Gm factors: Comparison of the agglutinators in serum from patients with rheumatoid arthritis and in serum from healthy donors. Arthritis and Rheumatism 5, 331-340 (1962)

46) STEINBERG, A.G. and WILSON, J.A.: Hereditary globulin factors and immune tolerance in man. Science 140, 303-304 (1963)

47) VIERUCCI, A.: Gm groups and anti-Gm-antibodies in children with Cooley's anaemia. Vox Sang. 10, 82 (1965)

48) WALLER, M.V. and VAUGHAN, J.H.: Use of anti-Rh-sera for demonstrating agglutination activating factor in rheumatoid arthritis. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 92, 198 (1956)

49) WIEBECKE, D. und BLENNEMANN, H.: Über Vorkommen und Entstehung spezifischer Antigammaglobuline bei Kindern verschiedener Altersstufen. Untersuchungen zum Steinberg-Speiser-Phänomen. Wiener Med. Wschr. 41, 859-863 (1968)

50) WIEBECKE, D.: Über das Vorkommen von Antigammaglobulinen bei Blutspendern. Im Druck.

LEBENSLAUF

Ich wurde am 25. 6. 1941 als Sohn des Amtsgerichtsrates Norbert Pogorzelski und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Zimmermann, in Lyck/Ostpreußen geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Neumünster/Holst. und den Gymnasien in Neumünster, Xanten/Ndrrh. und Limburg/Lahn legte ich am 15. Februar 1961 am Humanistischen Zweig des Gymnsiums Limburg die Reifeprüfung ab.

Vom 1. 4. 1961 bis 30. 9. 1962 absolvierte ich meinen Wehrdienst und verließ die Bundeswehr als Leutnant der Reserve.

Im Wintersemester 1962/63 begann ich das Medizinstudium an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn, wo ich am 28. 10. 1963 die Naturwissenschaftliche und am 22. 4. 1965 die Ärztliche Vorprüfung ablegte. Nach klinischen Studien an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, der Universität Wien und der Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg legte ich am 26. 7. 1968 das Medizinische Staatsexamen an der Universität Würzburg ab.

Am 17. 8. 1968 heiratete ich Fräulein Gail Rumford aus London.

Als Medizinalassistent arbeitete ich an der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg, an der Frauenklinik Aschaffenburg und am Caritaskrankenhaus Bad Mergentheim.

Nach Erlangung der Approbation am 7. 1. 1970 befinde ich mich seit dem 1. 3. 1970 in der Facharztweiterbildung in Gynäkologie und Geburtshilfe, zur Zeit an der Frauenklinik Aschaffenburg.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsmittel benutzt habe.
Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Nikolaus Pogorzelski

Offset-Druck Gugel, Würzburg
Marcusstraße 10

Offset-Druck Gugel, Würzburg
Marcusstraße 10